

USE OF AN AQUEOUS CHLORITE MATRIX SOLUTION FOR THE TREATMENT OF TUMORS

Patent number: CA1268714
Publication date: 1990-05-08
Inventor: KUEHNE FRIEDRICH W; STAHL KURT-WILHELM
Applicant: OXO CHEMIE GMBH
Classification:
- **international:** **A61K33/40; A61K33/40;** (IPC1-7): A61K33/40
- **european:** A61K33/40
Application number: CA19860508249 19860502
Priority number(s): DE19853515748 19850502

Also published as:

EP0200156 (A2)
JP62030715 (A)
EP0200156 (A3)
DE3515748 (A1)
EP0200156 (B1)

Report a data error here

Abstract of CA1268714

USE OF AN AQUEOUS CHLORITE MATRIX SOLUTION FOR THE TREATMENT OF TUMORS The use of an aqueous solution of a chemically stabilized chlorite matrix for intravenous and/or topical administration in tumor treatments is described.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

Use of an aqueous chlorite matrix Solution with the treatment of tumors the invention concerns the use of one Chloritmatrix lösung with the treatment of tumors. With the conventional chemotherapeutic treatment of a substantial, those life agony CCIT impairing side effect risk must be taken in purchase for the reaching of a objektivierbaren tumor involution. Task of the invention is it to reduce with the help of a preparation this side effect risk of chemotherapeutic and radio-therapeutic treatments from tumors to with simultaneous improvement or at least retention of the therapeutic effectiveness of the treatments. This task is solved by the use of a preparation, consisting of an aqueous solution of a chemically stabilized chlorite matrix for intravenous and local application tumor treatments. The use of the preparation can be combined with radio therapy, with chemotherapy, with radio and chemotherapy, as well as with chemotherapy and hyperthermia. A chlorite matrix with activated oxygen is already successfully used from the DE-OS 32 13 389 well-known and as Wundbehandlungsmittel. It was found now to surprising way that a chemically stabilized chlorite matrix with good results can be used with tumor treatments, whereby the matrix can be stabilized by oxygen or another element of the groups of VI A + b of the periodic system or in another way. It is well-known the fact that the oxygen supply of malignant tumors the effectiveness of different therapeutic measures as ionizing rays or certain chemotherapeutic agents very strongly can affect. Attempts showed; that with intravenous administration isotones of a solution of the chlorite matrix an Pasteur effect can be achieved, whereby the effect of the chlorite matrix is direct and/or indirect. A direct and indirect effect is given, if the stabilizer of the chlorite matrix is oxygen. The effect is indirect, if with another element of the group of VI a* b of the periodic system is stabilized or in other way, e.g. a high pH value. It was found that the chlorite matrix already works practically as bio chemical within the micro-molecular range and among them and is also not offered therefore in Überkonzentrationen μB , in order to unfold its effect. Assumed that an activated not toxic oxygen species is formed it is reached, by the one increase of the blood circulation within peripheral, hypoxischen ranges by Vasodilatation as well as an oxygen economy measure in the Mitochondrien. This effect might contribute to an increase of the oxygen values in the fabric and/or in the body fluids after the addition of the chlorite matrix. If the chemotherapy and the radio therapy with a chlorite matrix treatment are combined, the dosages of chemotherapeutic means as well as the irradiation can be substantially reduced - and thus those side effect risk for the reaching of same results. Experimental results to anti-tumor eyes. Effectiveness of stabilized chlorite matrix. To the use came isotones a solution of. oxygen-stabilized chlorite matrix, which contains 2.8×10^2 oxidation units measured over the gaschromatographische regulation freigesetztensylens from a suitable indicator molecule. Attempts at several transplant ion tumor models of the mouse and/or. the rat it showed that the chlorite matrix solution as a function of the dosage (dosages: 0,17, 0,34 and 0,68 ml Chloritmatrix Lösung/kg body weight, given 1 x daily parenterally) tumor growth slows down. The restraining effect refers with metastasierenden solid tumors not only on the primary tumor, but also on the Sekundärabsiedelungen (Metastasen). Testing on anti-tumor eye effectiveness brought positive results with the following transplant ion tumors: Lewis Lung, adenocarcinoma of C 57BI/r mouse, Harding Passey Sarkom of C 57BI/6 mouse, Friend Virusleukämie of the NMRI mouse as well as L 5222 leukaemia of the BD ix-rat. With all tumors specified here it was noticeable that under the treatment with the stabilized chlorite matrix the

weight reduction ran more undramatischer as with with cyclophosphamide of treated positive controls that however the animals treated with chlorite matrix solution showed a clearly better and more active general condition than the animals therapierten with the cytotoxic chemotherapeutic agent. Stabilized Chloritmatrices is activated by integration with macrocyclische Tetrapyrrole containing bio molecules to elektronenaffinen connections. From elektronenaffinen connections it is well-known that they work radiate-sensitizing with dersadiotherapeutischen treatment of malicious tumors < literature quotation W. Por, K. rifle, L.E. Purifying gene, Med. physics volume 2 page 467-479/1976). This pharmakologische characteristic could be confirmed by first positive findings in the radiotherapy after parenteral pretreatment with the chlorite matrix solution with patient along-radiate-therapeutically badly accessible tumors. The animal experimentally accomplished therapeutic attempts at transplant ion tumors showed that the anti-tumor eye effectiveness of stabilized Chloritmatrices is not a cytotoxic and/or cytostatischer effect. Rather the stabilized Chloritmatrices affects on the one hand the body own defense system, on the other hand one the attempts accomplished with L 5222 and the Friendvirus leukaemia show that the Chloritmatrices has a revertierende effect on the malicious cell phenotype of the tumors. These completely differently points of attack constituted compared with the conventional chemotherapeutic agents lead to the conclusion that an auxiliary treatment with stabilized Chloritmatrices the anti-tumor eyes can strengthen effect of the classical chemotherapeutic agents.

USE OF AN AQUEOUS CHLORITE MATRIX SOLUTION FOR THE TREATMENT OF TUMORS

Description of corresponding document: **EP0200156**

Verwendung einer wässrigen Chloritmatrix

Lösung bei der Behandlung von Tumoren Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Chloritmatrix-tösung bei der Behandlung von Tumoren.

Bei der herkömmlichen chemotherapeutischen Behandlung von Tumoren muss zur Erreichung einer objektivierbaren Tumorregression ein erhebliches, die Lebensqualität beeinträchtigendes Nebenwirkungsrisiko in Kauf genommen werden.

Aufgabe der Erfindung ist es, mit Hilfe einer Zubereitung dieses Nebenwirkungsrisiko chemotherapeutischer und radiotherapeutischer Behandlungen von Tumoren zu verringern, bei gleichzeitiger Verbesserung oder mindestens Beibehaltung der therapeutischen Wirksamkeit der Behandlungen.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Verwendung einer Zubereitung, bestehend aus einer wässrigen Lösung einer chemisch stabilisierten Chloritmatrix zur intravenösen und lokalen Applikation bei Tumorbehandlungen.

Die Verwendung der Zubereitung kann kombiniert werden mit Radiotherapie, mit Chemotherapie, mit Radio- und Chemotherapie, sowie mit Chemotherapie und Hyperthermie.

Eine Chloritmatrix mit aktiviertem Sauerstoff ist aus der DE-OS 32 13 389 bekannt und als Wundbehandlungsmittel bereits erfolgreich eingesetzt. Es wurde nun überraschender Weise gefunden, dass eine chemisch stabilisierte Chloritmatrix mit guten Ergebnissen bei Tumorbehandlungen verwendet werden kann, wobei die Matrix durch Sauerstoff oder ein anderes Element der Gruppen VI a + b des Periodischen Systems oder in einer anderen Weise stabilisiert sein kann. Es ist bekannt, dass die Sauerstoffversorgung von malignen Tumoren die Wirksamkeit verschiedener therapeutischer Massnahmen, wie ionisierender Strahlen oder bestimmter Chemotherapeutika sehr stark beeinflussen kann. Versuche haben gezeigt; dass bei intravenöser Verabreichung einer isotonen Lösung der Chloritmatrix ein Pasteur-Effekt erreicht werden kann, wobei die Wirkung der Chloritmatrix direkt und/oder indirekt ist.

Eine direkte und indirekte Wirkung ist gegeben, wenn der Stabilisator der Chloritmatrix Sauerstoff ist. Indirekt ist die Wirkung, wenn mit einem anderen Element der Gruppe VI a* b des Periodischen Systems oder auf andere Weise, z. B. einem hohen pH-Wert, stabilisiert ist.

Es wurde gefunden, dass die Chloritmatrix praktisch als Biochemikalie bereits im mikromolaren Bereich und darunter wirkt und deshalb auch nicht in Überkonzentrationen angeboten werden muß, um seine Wirkung zu entfalten. Dabei wird angenommen, dass eine aktivierte nicht toxische Sauerstoffspezies gebildet wird, durch die eine Erhöhung der Durchblutung in peripheren, hypoxischen Bereichen durch Vasodilatation sowie eine Sauerstoff-Spasmassnahme in den Mitochondrien erreicht wird. Diese Wirkung dürfte zu einer Erhöhung der Sauerstoffwerte im Gewebe bzw. in den Körperflüssigkeiten nach der Zugabe der Chloritmatrix beitragen.

Wird die Chemotherapie und die Radiotherapie mit einer Chloritmatrix-Behandlung kombiniert, können zur Erreichung gleicher Ergebnisse die Dosierungen chemotherapeutischer Mittel sowie der Bestrahlungen - und damit das Nebenwirkungsrisiko wesentlich verringert werden.

Experimentelle Ergebnisse zur antitumorösen. Wirksamkeit von stabilisierter Chloritmatrix.

Zur Verwendung kam eine isotone Lösung von. sauerstoffstabilisierter Chloritmatrix, welche $2,8 \times 10^2$ Oxidationseinheiten gemessen über die gaschromatographische Bestimmung freigesetzten Nylens aus einem geeigneten Indikatormolekül enthält. Versuche an mehreren Transplantationstumormodellen der Maus bzw.

der Ratte haben gezeigt, dass die Chloritmatrix-Lösung in Abhängigkeit von der Dosierung (Dosierungen: 0,17, 0,34 und 0,68 ml Chloritmatrix-Lösung/kg Körpergewicht, gegeben 1 x täglich parenteral) das Tumorstadium verlangsamt. Die hemmende Wirkung bezieht sich bei metastasierenden soliden Tumoren nicht nur auf den Primärtumor, sondern auch auf die Sekundärabsiedelungen (Metastasen).

Die Testung auf antitumoröse Wirksamkeit brachte bei folgenden Transplantationstumoren positive Ergebnisse: Lewis Lung, Adenokarzinom der C 57Bl/r Maus, Harding-Passey-Sarkom der C 57Bl/6 Maus, Friend-Virusleukämie der NMRI-Maus sowie L 5222 Leukämie der BD IX-Ratte. Bei allen hier genannten Tumoren fiel auf, dass unter der Behandlung mit der stabilisierten Chloritmatrix die Gewichtsreduktion zwar undramatischer verlief als bei dem mit Cyclophosphamid behandelten Positivkontrollen, dass aber die mit Chloritmatrix-Lösung behandelten Tiere ein deutlich besseres und aktiveres Allgemeinbefinden zeigten als die mit dem cytotoxischen Chemotherapeutikum therapierten Tiere.

Stabilisierte Chloritmatrices werden durch Komplexbildung mit macrocyclische Tetrapyrrole enthaltenden Biomolekülen zu elektronenaffinen Verbindungen aktiviert. Von elektronenaffinen Verbindungen ist bekannt, dass sie strahlensensibilisierend bei der radiotherapeutischen Behandlung von bösartigen Tumoren wirken < Literaturzitat W. Porschen, K. Gewehr, L.E. Feinendegen, Med. Physik Band 2 Seite 467-479/1976). Diese pharmakologische Eigenschaft konnte durch erste positive Befunde in der Strahlentherapie nach parenteraler Vorbehandlung mit der Chloritmatrix-Lösung bei Patienten mit strahlentherapeutisch schlecht ansprechbaren Tumoren bestätigt werden.

Die tierexperimentell durchgeführten therapeutischen Versuche an Transplantationstumoren haben gezeigt, dass die antitumoröse Wirksamkeit von stabilisierten Chloritmatrices kein cytotoxischer bzw. cytostatischer Effekt ist. Vielmehr beeinflussen die stabilisierten Chloritmatrices einerseits das körpereigene Abwehrsystem, andererseits zeigen die mit der L 5222 und der Friendvirus-Leukämie durchgeführten Versuche, dass die Chloritmatrices eine revertierende Wirkung auf den bösartigen Zellphänotyp der Tumoren hat. Diese im Vergleich zu den herkömmlichen Chemotherapeutika völlig anders gearteten Angriffspunkte führen zu dem Schluss, dass eine Zusatzbehandlung mit stabilisierten Chloritmatrices den antitumorösen Effekt der klassischen Chemotherapeutika potenzieren kann.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide